

儿童 Alstrom 综合征 2 例并文献复习

许沛晨¹, 李晓博^{1,2}, 庄向华^{1,2}, 娄能俊^{1,2}, 吕丽^{1,2},
周玲雁^{1,2}, 牟亚朋¹, 宋玉文^{1,2*}, 陈诗鸿^{1,2*}

(1.山东大学第二医院内分泌代谢科,山东 济南 250033;2.山东大学第二医院肾脏多学科创新医学中心,山东 济南 250033)

关键词:Alstrom 综合征;ALMS1 基因;肥胖;胰岛素抵抗;糖尿病

中图分类号:R58

文献标志码:B

Alstrom 综合征(Alstrom syndrome, ALMS)是一种由 ALMS1 基因突变引起纤毛功能障碍的罕见常染色体隐性遗传病。有关 ALMS 的报道,迄今全球仅有 1 000 余例^[1-2]。ALMS 的特征是早发性肥胖、食欲亢进和多系统功能障碍,不同年龄患者临床表现各异,包括视网膜锥-杆细胞营养不良性萎缩、糖尿病、神经性耳聋、扩张性心肌病、肝肾功能损害等,故又称为肥胖-视网膜变性-糖尿病综合征。本研究通过分析山东大学第二医院内分泌代谢科确诊的 2 例 ALMS 患儿的临床资料,综合国内外文献,旨在探讨该病遗传学机制、主要临床特征、诊断、预后及治疗。

1 临床资料

患者 1,女,10 岁 5 个月,2021 年 5 月 1 日入山东大学第二医院内分泌代谢科。患儿出生后 3 个月龄诊断为“先天性远视、眼球震颤”,未予特殊治疗。3 岁时患者出现体质量迅速增加,食欲好,喜食肉类,活动量少。7 岁时出现听力进行性下降。1 年前发现皮肤变黑,以颈部、腋窝、腹股沟处明显,无口干、多饮、多尿,无脸变圆红,无视力视野变化。2 个月前因“卵巢扭转”行右侧输卵管系膜囊肿切除术。患儿为足月顺产,第 1 胎第 1 产,母孕期有中药服用史,围生期未发现异常。患儿曾祖父、祖父、祖母、外祖父有糖尿病病史,1 弟生长发育及智力正常。

入院体格检查:T 36.3 °C,P 100 次/min,R 20 次/min,BP 118/83 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),

身高 142 cm,体质量 56.50 kg,体质量指数(body mass index, BMI) 28.00,体型肥胖,双侧眼球震颤,瞬目增多,粗测双侧听力下降,嗅觉正常。全身皮肤较黑,颈部、双侧腋下及腹股沟可见黑棘皮征。心肺腹查体无异常。性腺发育 Tanner 分期 III 期。

入院实验室检查:丙氨酸氨基转移酶 70 U/L (7~45 U/L),天冬氨酸氨基转移酶 52 U/L (15~40 U/L),碱性磷酸酶 446 U/L (35~135 U/L),血钙 2.65 mmol/L (2.11~2.52 mmol/L),血磷 1.64 mmol/L (0.85~1.51 mmol/L),25-羟基维生素 D 8.7 ng/ml (30~100 ng/mL),性腺六项检查显示,促黄体激素 1.27 mIU/mL,促卵泡成熟素 4.77 mIU/mL,孕酮 0.18 ng/mL,泌乳素 5.56 ng/mL,雌二醇 25.62 pg/mL,睾酮 0.27 ng/mL。血常规+C 反应蛋白、尿常规、肾功、血凝五项、血脂、生长激素、胰岛素样生长因子 1、甲功五项、血皮质醇节律、促肾上腺皮质激素、24 h 尿皮质醇、甲状旁腺激素均未见明显异常。糖化血红蛋白 7.0%,抗人胰岛素抗体、谷氨酸脱羧酶抗体阴性,口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)提示 2 型糖尿病、高胰岛素血症,见表 1。

表 1 患儿 1 OGTT 及胰岛素释放试验结果

时间 /min	血糖 / (mmol/L)	胰岛素 / (μIU/mL)
0	6.56 (3.90~6.10)	116.5 (2.6~24.9)
60	17.00 (6.10~11.10)	599.10
90	18.39 (3.90~7.80)	>10 000
120	15.82 (3.90~6.10)	>10 000

收稿日期:2024-02-25

基金项目:山东省自然科学基金联合基金(ZR2021LSW016)

通信作者:宋玉文。E-mail:songyuwen01@126.com

陈诗鸿。E-mail:chenshihong@sdu.edu.cn

骨龄:符合女性12~13岁骨龄表现。双手正位、胸腰段正侧位X线均未见明显骨质异常。心脏超声:左室射血分数0.70,三尖瓣反流(轻度),可疑肺动脉高压。腹部超声:脂肪肝(轻-中度)。妇科超声:①符合幼稚子宫声像图;②右侧卵巢扭转术后。泌尿系超声未见明显异常。听力测试提示双耳中重度混合性听力损失,视力检测提示双眼弱视及高度远视。

在签署患者知情同意后,各抽取患儿、父亲、母亲、弟弟静脉血2 mL。通过全外显子测序,发现患儿ALMS1基因复合杂合突变(图1):第10号外显子c.9454delG(p.V3152X)无义突变,ACMG致病性分析判定为致病性变异;第8号外显子c.6813G>A(p.M2271I)错义突变,ACMG致病性分析判定为临床意义未明。患儿母亲携带c.9454delG(p.V3152X)杂合突变,父亲携带c.6813G>A(p.M2271I)杂合突变,弟弟携带c.9454delG(p.V3152X)杂合突变。上述基因检测结果由北京迈基诺医学检验所提供。

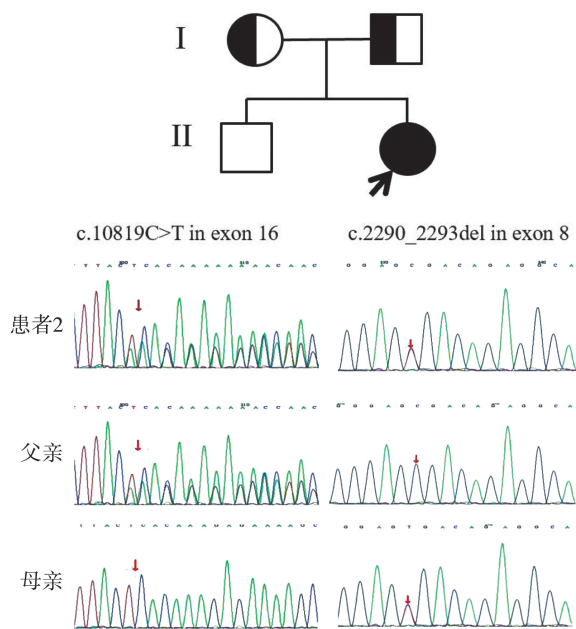


图1 Alstrom综合征患者1家系图及ALMS1基因测序结果。

患者2,女,14岁,2023年2月4日入山东大学第二医院内分泌代谢科。10岁起患者视力逐渐丧失,双目失明。12岁患者出现皮肤变黑,颈部、双侧腋窝及腹股沟处明显。患者2周前无明显诱因出现口干、多饮、多尿,伴视物模糊、小便泡沫,查静脉空腹血糖16.78 mmol/L,诊断为“糖尿病”,给予二甲双胍缓释片每日2次,每次1片,未监测血糖变化。患者系第2胎第2产,母孕史、出生史无异常,生长发育可,否认父母近亲婚配。13岁月经规律来潮,

末次月经2022年11月10日。否认家族其他成员中有高血压、糖尿病及其他遗传病病史。

入院体格检查:T 36.4℃,P 85次/min,R 17次/min,BP 121/78 mmHg,身高148 cm,体质量70 kg,BMI 31.96;体型肥胖,颈背部脂肪垫增厚,颈部、双侧腋下及腹股沟可见黑棘皮征,未及锁骨上脂肪垫,听力及嗅觉正常,心肺腹查体无异常。性腺发育Tanner分期IV期。

入院实验室检查:丙氨酸氨基转移酶66 U/L(7~45 U/L),谷氨酸脱氢酶108 U/L(0~10 U/L),血尿酸381 μmol/L(142.88~339.2 mmol/L),低密度脂蛋白胆固醇3.70 mmol/L(0~3.37 mmol/L),总胆固醇2.49 mmol/L(0~6.20 mmol/L),尿常规+尿微量白蛋白/肌酐:葡萄糖2+,尿微量白蛋白80.7 mg/L,尿微量肌酐比值100.88 mg/g,粪便常规:隐血阳性,血钙2.55 mmol/L(2.22~2.52 mmol/L),血磷1.61 mmol/L(0.85~1.51 mmol/L),25-羟基维生素D 8.2 ng/mL(30~100 ng/mL)。甲功五项、皮质醇节律、促肾上腺皮质激素、甲状旁腺素未见明显异常。糖化血红蛋白10.9%,抗人胰岛素抗体、谷氨酸脱羧酶抗体阴性;患者C肽释放试验见表2。

表2 患者2 OGTT及C肽释放试验结果

时间/min	血糖/(mmol/L)	C肽/(ng/mL)
0	4.72(3.90-6.10)	6.23(1.10~4.40)
60	11.49(6.10-11.10)	12.22
90	15.72(3.90-7.80)	22.11
120	11.96(3.90-6.10)	22.03

甲状腺超声:甲状腺右侧叶结节(TI-RADS 3级);肝胆胰脾肾超声:①脂肪肝;②双肾实质回声增强;③右肾囊肿。

在获得患者知情同意后,各抽取患者、父亲、母亲静脉血2 mL。全外显子测序发现,患者ALMS1基因复合杂合突变(图2):①8号外显子c.2290_2293del(p.Ser764LysfsTer13)移码突变,ACMG判定为致病性变异;②16号外显子c.10819C>T(p.Arg3607Ter)无义突变,ACMG判定为致病性变异。患者母亲携带ALMS1基因c.10819C>T杂合突变,父亲携带c.2290_2293del杂合突变。上述基因检测由济南爱新卓尔医学检验实验室完成。

目前两位患者已对症治疗为主,患者1给予格华止每日3次,每次1片改善胰岛素抵抗,患者2给予二甲双胍片联合优泌乐50降糖治疗,同时给予保肝护肾、减轻尿蛋白、调脂等药物治疗,辅以配戴眼镜调节视力,通过助听器改善听力。同时密切监测

心、肝、肾、眼、耳等脏器功能,其均在内分泌代谢科门诊密切随诊中。

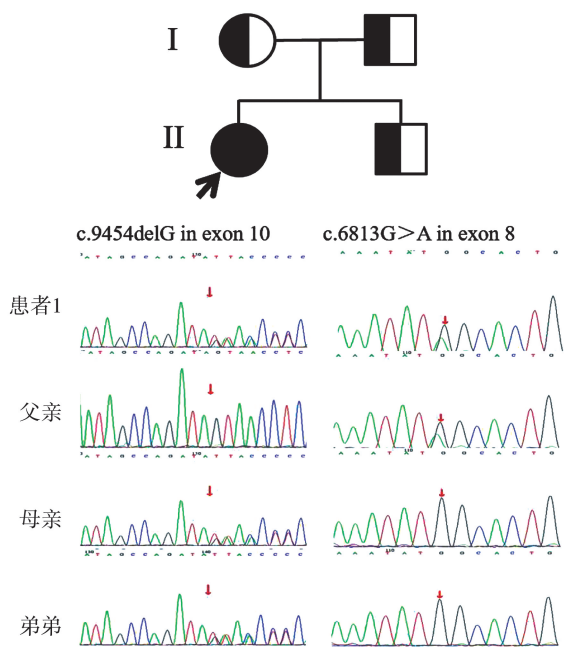


图2 Alstrom 综合征患者 2 家系图及 ALMS1 基因测序结果。

2 讨论

ALMS 是一种罕见的单基因隐性遗传纤毛病,发病率为 1~9/100 万,无性别差异,近亲婚配后代发病率显著增加^[3]。该病是由位于染色体 2p13 上的 ALMS1 基因突变引起的,其主要包含 23 个外显子,编码分子量大约 461.2 kDa 的 ALMS1 蛋白^[4-5]。ALMS1 蛋白是初级纤毛细胞中心体和基底部近端的一个组成部分^[6],而初级纤毛广泛表达在哺乳动物的眼、耳、心、胰腺、肝、肾等器官中^[7]。ALMS1 蛋白在人体中的功能尚未完全明确,但其在纤毛的形成与定位、肌动蛋白细胞骨架组织与转录、细胞周期调控、信号蛋白传导等方面的作用已经得到证实^[7-9]。因此,ALMS 是一种累及多系统、临床表现多样的疾病。

ALMS 主要通过临床表现和 ALMS1 基因检测来诊断。临床表现为一系列以神经感觉变性和代谢缺陷为特征的进行性多系统受累,其中高度提示 ALMS 的主要临床表现有视网膜色素变性、感音神经性耳聋、高血压、扩张性心肌病、心功能不全、肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病、性腺功能低下、高脂血症、高尿酸血症、肝功能异常、肝硬化、肾脏纤维化、进展性肾功能不全、身材矮小及脊柱侧突等^[10-12]。临床表现根据不同年龄各异,且症状随着年龄的增加逐

渐增多。伴有眼球震颤和严重视力障碍的婴儿视锥-杆细胞营养不良症是 ALMS 最早和最一致的临床表现,多在出生几周至 6 个月龄发生^[13-14]。本研究 2 例患者发病年龄不同,但均以视力障碍为首发症状,随着年龄的增长,逐步出现肥胖、黑棘皮征、胰岛素抵抗、糖尿病、肝功能损害等代谢紊乱,临床特征高度怀疑 ALMS。此外,超过 60% 的 ALMS 患者在不同生命时期发生扩张性心肌病^[15-16],其严重程度与 ALMS1 基因突变位点、截断的蛋白质及环境因素等相关^[17]。儿童期一般出现视网膜锥-杆细胞营养不良、听力下降、肥胖、胰岛素抵抗;青春期以 2 型糖尿病、高甘油三酯血症、心肌病等为主要症状;成年后可能出现进行性肝肾功能损害、胃肠功能紊乱、代谢相关脂肪性肝病、空蝶鞍、尿潴留、身材矮小、脊柱侧突及自闭症谱系障碍等。同时还可合并多种内分泌代谢紊乱,包括甲状腺功能减退症、性腺功能减退、垂体内分泌功能异常。若婴幼儿或儿童期出现听视力障碍或心肌病高度怀疑 ALMS,基因检测中 2 个 ALMS1 的致病性突变可诊断为 ALMS^[15, 18]。同时需注意与色盲、Leber 先天性黑蒙、Bardet-Biedl 综合征(BBS)和早发性视网膜锥杆细胞营养不良相鉴别^[15]。

目前已鉴定出 278 种不同的 ALMS1 基因突变会导致 ALMS,大部分(96%)为集中在第 8、10 和 16 号外显子的无义或移码突变(插入或缺失)^[19-21]。基因突变可能导致编码出截短或非功能性蛋白质,进而对神经元迁移、能量代谢平衡、葡萄糖稳态及精子发生等方面产生影响,引起多样性临床表现。本研究 2 例患者携带不同的 ALMS1 基因致病性变异,根据 ACMG 指南,位于第 10 号外显子 c.9454delG、8 号外显子 c.2290_2293del 和 16 号外显子 c.10819C>T 的杂合突变被判定为致病性变异,家系验证符合常染色体隐性遗传模式。其中,位于 8 号外显子的 c.2290_2293del 为未报道的新突变,该变异造成氨基酸发生移码突变,导致终止子位置前移而蛋白质提前截短。有研究表明,相同基因突变在不同家系甚至同一家系内的临床特征、发病时间和严重程度可能有很大差异,这可能与多种潜在的遗传修饰因素(如环境、传染性暴露等)有关^[22]。

本报告中 2 例患者均体型肥胖,这可能与 ALMS1 基因突变影响初级纤毛细胞的微导管组织、细胞内定位、细胞周期调节相关^[23-24]。有研究表明,肥胖是通过纤毛细胞传导瘦素信号障碍及纤毛信号蛋白 ACII 减少,使患者活动减少和摄食量增加而产生的^[23]。2 例患者均合并 2 型糖尿病、高脂血

症及严重胰岛素抵抗的黑棘皮征,可能与 ALMS1 突变引起胰岛 β 细胞膜去极化及高胰岛素血症相关。在胰岛素刺激性下,ALMS1 通过动员脂肪组织肌动蛋白细胞骨架中的葡萄糖转运蛋白 GLUT4 在葡萄糖稳态中的发挥直接作用^[25-28]。患者 1 出现双侧听力下降,其主要组织病理学相关因素可能与耳蜗螺旋器和螺旋神经节细胞的退行性变化以及血管纹和螺旋韧带的萎缩有关^[28]。2 例患者均存在不同程度代谢相关脂肪性肝病,需定期复查肝弹性成像和肝脏超声以评估 ALMS 导致的早期肝纤维化和脂肪变性^[29]。

ALMS 患者预后极差,16 岁以上的患者中有 82% 患有糖尿病^[30],90% 患者通常在 20 岁前失明,多数死于心脏衰竭或肾衰竭,预期寿命往往低于 50 岁^[31]。因此,对可能出现的并发症和症状,采取多学科团队的干预延缓疾病进展,提高患者的生存率尤为重要。

目前,Alstrom 综合征尚无有效的根治手段,主要为对症治疗。对肥胖和高胰岛素血症的 Alstrom 综合征患者,可给予严格饮食控制、加强锻炼等生活方式干预,同时还可予以胰岛素增敏剂如二甲双胍和(或)噻唑烷二酮治疗,而 GLP-1RA 和 SGLT2i 类药物已被证明对合并肥胖、胰岛素抵抗、慢性肾病和心脏疾病的糖尿病患者有良好治疗效果^[32]。本报告中 2 例患者均存在胰岛素抵抗,给予二甲双胍改善胰岛素敏感性,而患者 2 单用二甲双胍难以控制血糖,目前年龄 14 岁,不适宜用其他降糖药物,因此加用胰岛素控制血糖。对存在畏光和眼球震颤的患者,可给予佩戴眼镜矫正视力、通过红色眼镜缓解畏光、放大镜改善视物、手术治疗白内障等治疗。此外,可给予数字式助听器及人工耳蜗植入改善听力^[33]。最近,美国食品和药品监督管理局(FDA)和欧盟医药管理署(EMA)批准了治疗炎症和纤维化相关疾病的药物 PBI-4050 用于治疗 Alstrom 综合征^[34]。此外,在北美和欧洲开展的一项使用黑素皮质素-4 受体(MC4R)激动剂赛美拉肽治疗包括 Alstrom 综合征在内罕见肥胖遗传疾病的 3 期临床试验发现,赛美拉肽可以显著减轻 BBS 患者的体质量和饥饿感,但对 ALMS 综合征患者的效果并不显著^[35]。

综上,Alstrom 综合征是一种罕见的遗传综合征。对于儿童青少年起病,伴肥胖、胰岛素抵抗的糖尿病患者,应除外 Alstrom 综合征可能。本研究扩展了 ALMS1 基因突变谱,有助于提高临床医师对 Alstrom 综合征的临床表型和发病机制的认识。

参考文献:

- [1] Alstrom CH, Hallgren B, Nilsson LB, et al. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: a clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree[J]. Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl, 1959, 129:1-35.
- [2] Zhang Q, Ding Y, Feng B, et al. Molecular and phenotypic expansion of Alström Syndrome in Chinese patients [J]. front genet, 2022, 13:808919. doi: 10.3389/fgene.2022.808919.
- [3] 王云芳,万小艳,牛瑞兰,等. Alstrom 综合征两例报道 [J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(2): 139-144. WANG Yunfang, WAN Xiaoyan, NIU Ruilan, et al. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2023, 31(2): 139-144.
- [4] Hearn T, Renforth GL, Spalluto C, et al. Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alström syndrome [J]. Nat Genet, 2002, 31(1): 79-83.
- [5] 付宇,王金堂. Alstrom 综合征的发病机制及诊治研究进展 [J]. 山东医药, 2019, 59(18): 87-91.
- [6] Jagger D, Collin G, Kelly J, et al. Alström Syndrome protein ALMS1 localizes to basal bodies of cochlear hair cells and regulates cilium-dependent planar cell polarity [J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(3): 466-481.
- [7] Hearn T. ALMS1 and Alström syndrome: a recessive form of metabolic, neurosensory and cardiac deficits [J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(1): 1-17.
- [8] Favaretto F, Milan G, Collin GB, et al. GLUT4 defects in adipose tissue are early signs of metabolic alterations in Alms1GT/GT, a mouse model for obesity and insulin resistance [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109540. doi: 10.1371/journal.pone.0109540.
- [9] Monu SR, Potter DL, Liao TD, et al. Role of Alström syndrome 1 in the regulation of glomerular hemodynamics [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2023, 325(4): F418-f425.
- [10] Baig S, Paisey R, Dawson C, et al. Defining renal phenotype in Alström syndrome [J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(6): 994-1001.
- [11] Ademolu AB, Geberhiwot T. Hematopoietic stem cell progenitors driving metabolic disturbance in Alström Syndrome [J]. Endocrinology, 2023, 164(9): bqad110.
- [12] Quoraishi S, Mason G, Geberhiwot T, et al. Hearing loss in adults with Alström Syndrome-experience from

- the UK National Alström Service [J]. *Otol Neurotol*, 2022, 43(6): e620-e627.
- [13] Tahani N, Maffei P, Dollfus H, et al. Consensus clinical management guidelines for Alström syndrome [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 253.
- [14] Wang Y, Huang L, Sun L, et al. Ocular findings and genetic test in Alström syndrome in childhood [J]. *Exp Eye Res*, 2022, 225: 109277.
- [15] 张倩文, 丁宇, 常国营, 等. 2020 年欧洲 Alström 综合征临床管理指南介绍及解读 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(13): 961-965.
ZHANG Qianwen, DING Yu, CHANG Guoying, et al. Introduction and interpretation of European clinical management guidelines for Alström syndrome in 2020 [J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2021, 36(13): 961-965.
- [16] Nerakh G, Ranganath P. Alström Syndrome presenting as isolated dilated cardiomyopathy [J]. *Indian J Pediatr*, 2019, 86(3): 296-298.
- [17] Dedeoglu S, Dede E, Oztunc F, et al. Mutation identification and prediction for severe cardiomyopathy in Alström syndrome, and review of the literature for cardiomyopathy [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1): 359.
- [18] Herranz-Heras JC, Barceló A, Quesada-Espinosa JF, et al. Alström syndrome: two clinical cases with two novel pathogenic variants [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2023, 33(4): Np27-np31.
- [19] Marshall JD, Muller J, Collin GB, et al. Alström Syndrome: mutation spectrum of ALMS1 [J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(7): 660-668.
- [20] Zhou C, Xiao Y, Xie H, et al. A novel variant in ALMS1 in a patient with Alström syndrome and prenatal diagnosis for the fetus in the family: a case report and literature review [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4): 3271-3276.
- [21] Abosabie SAS, Abosabie SA, Alfaifi J, et al. Unraveling Alström syndrome: homozygous mutation c.2729C>G in ALMS1 gene across an extended family [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2024, 12(1): e2314.
- [22] Bea-Mascato B, Valverde D. Genotype-phenotype associations in Alström syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Med Genet*, 2023, 61(1): 18-26.
- [23] Engle SE, Bansal R, Antonellis PJ, et al. Cilia signaling and obesity [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 110: 43-50.
- [24] Littleton SH, Berkowitz RI, Grant SFA. Genetic determinants of childhood obesity [J]. *Mol Diagn Ther*, 2020, 24(6): 653-663.
- [25] Dassie F, Favaretto F, Bettini S, et al. Alström syndrome: an ultra-rare monogenic disorder as a model for insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and obesity [J]. *Endocrine*, 2021, 71(3): 618-625.
- [26] Kang S. Adipose tissue malfunction drives metabolic dysfunction in Alström Syndrome [J]. *Diabetes*, 2021, 70(2): 323-325.
- [27] Geberhiwot T, Baig S, Obringer C, et al. Relative adipose tissue failure in Alström Syndrome drives obesity-induced insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2021, 70(2): 364-376.
- [28] Frölander HE, Möller C, Rudner M, et al. Theory-of-mind in individuals with Alström syndrome is related to executive functions, and verbal ability [J]. *Front Psychol*, 2015, 6: 1426. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01426. eCollection 2015.
- [29] Bettini S, Bombonato G, Dassie F, et al. Liver fibrosis and steatosis in Alström Syndrome: a genetic model for metabolic syndrome [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(5). doi: 10.3390/diagnostics11050797.
- [30] Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, et al. New Alström syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(6): 675-683.
- [31] Brofferio A, Sachdev V, Hannoush H, et al. Characteristics of cardiomyopathy in Alström syndrome: prospective single-center data on 38 patients [J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 121(4): 336-343.
- [32] Aksoy F, Ozgur T, Dundar HZ, et al. Liver transplantation in Alstrom Syndrome: a case report [J]. *Exp Clin Transplant*, 2021. doi: 10.6002/ect.2020.0006.
- [33] Gheller F, Gallo S, Trevisi P, et al. Cochlear implants in Alström Syndrome [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2020, 129(8): 833-837.
- [34] Baig S, Veeranna V, Bolton S, et al. Treatment with PBI-4050 in patients with Alström syndrome: study protocol for a phase 2, single-Centre, single-arm, open-label trial [J]. *BMC Endocr Disord*, 2018, 18(1): 88.
- [35] Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(12): 859-868.